

# LINFOMA GÁSTRICO

## FERNANDO GALINDO

Director y profesor de la Carrera de Postgrado de Cirugía Gastroenterológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica Argentina, Bs. As.

## MIGUEL CASTRO RIOS

Docente del Curso Superior de Médicos Hematólogos de la Soc. Arg. de Hematología. Hematólogo del Hospital de Gastroenterología, Bs. As.

Los linfomas se clasifican en dos grandes grupos: linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin (LNH). El linfoma de Hodgkin rara vez afecta en forma primaria al tubo digestivo.

Los linfomas no Hodgkin pueden ser nodales (compromiso ganglionar primario) o extranodales. Las formas extranodales constituyen el 40% de los linfomas no Hodgkin<sup>76</sup> y el tubo digestivo es el más afectado y puede ubicarse desde la boca hasta el ano. El estómago es el órgano más frecuentemente comprometido seguido por el intestino delgado. Los linfomas gástricos en la experiencia del autor<sup>20</sup> representa el 5,5% de los tumores gástricos (39/707) y el 43,3% de los linfomas del tubo digestivo (39/90).

El estudio y tratamiento de estos tumores es multidisciplinario pero en este capítulo se pondrá énfasis en el rol de la cirugía en el diagnóstico, estadificación y tratamiento.

## CONCEPTO DE LINFOMA PRIMARIO EXTRANODAL

Los tumores no Hodgkin pueden originarse en tejidos no ganglionares como el tubo digestivo y son considerados primarios cuando el compromiso extranodal es igual o superior al 75% con relación al compromiso nodal (D'Amore)<sup>15</sup>

La justificación de separar el grupo de linfomas extranodales es esencialmente clínica y avalada por los resultados terapéuticos<sup>16-25-76</sup>. Los linfomas primarios extranodales deben estadificarse de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor o la de Lugano (Ver más adelante) y si se detectan en estadios tempranos el tratamiento quirúrgico es posible.

## CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS LINFOMAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

La clasificación de los LNH puede calificarse con justicia como una historia no acabada, y se extiende desde buena parte del siglo XX hasta el presente. Para entender el estado del conocimiento en la clasificación de los linfomas es necesario hacer una breve reseña de su evolución<sup>60-24-25</sup>. Las primeras clasificaciones se basaban en el tamaño y forma de las células linfomatosas distinguiéndose el linfosarcoma, reticulosarcoma y el linfoma gigantofolicular (Gall y Mallory 1942). Rappaport añade el patrón de crecimiento distinguiendo las formas difusas de peor pronóstico de las nodulares. Posteriormente aparece la separación del sistema linfoide B y T (Lukes y Collins 1974, Lennert 1975). Más tarde aparecen los criterios clínicos con su correspondencia histológica (linfomas de riesgo bajo, intermedio y de alto grado) conocida como Working Formulation (1989). Fue muy utilizada en las últimas décadas del siglo XX pero hoy esta totalmente abandonada.

Un notable esfuerzo por conseguir un consenso entre numerosos patólogos europeos y americanos conduce a la publicación en 1994 de la llamada clasificación REAL (Revised Euro-American Lymphoid)<sup>24-29-30</sup> consistente en la descripción de más de 40 entidades nosológicas pertenecientes al capítulo de las neoplasias linfoides.

La clasificación actual es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO), basada en la REAL<sup>24</sup> y define "entidades clínicas", basadas en los aspectos; a) morfológicos, b) de inmunofenotipo, c) genéticos y d) clínicos.

En base a esta clasificación podemos agrupar a los linfomas gastrointestinales en

## LINFOMAS DE LINFOCITOS B

- Linfoma de zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas

- Linfoma MALT de bajo grado
- IPSID (enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado)
- Linfoma difuso de grandes células
  - Alto grado con o sin componente MALT
- Linfomas de células del manto
  - Polipomatosis linfomatoidea
- Linfoma de Burkitt
- Linfomas equivalentes a las formas nodales
- Linfomas relacionados a inmunodeficiencias
  - Congénitas o adquiridas (Post-trasplante - HIV , etc.)

## LINFOMAS DE LINFOCITOS T

- Asociado a enteropatía
- No asociado a enteropatía

## ESTADIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS GASTROINTESTINALES

Todos los estudios deben tratar de definir con la mayor precisión la extensión de la infiltración tumoral y son fundamentales para plantear la estrategia terapéutica.

Existen 3 esquemas de estadificación, de importancia clínica actual

- 1) Estadificación de de Ann Arbor, modificada por Musshoff
- 2) Estadificación de Lugano
- 3) Clasificación TNM

### 1) ESTADIFICACIÓN DE ANN ARBOR MODIFICADA POR MUSSHOF

La clasificación de Ann Arbor<sup>20</sup> es la más utilizada en trabajos quirúrgicos. Las modificaciones introducidas por Musshoff<sup>43</sup> aportan cambios que aparecen a posteriori en otras clasificaciones como la de Lugano (Cuadro Nro. 1). Los estadios más frecuentes son el I E 35 al 72% y II E 28 al 64% (Stephens<sup>60</sup>).

### 2) ESTADIFICACIÓN DE LUGANO

Más recientemente en Lugano<sup>11-54</sup> se ha propuesto una clasificación con el fin de sustituir la difundida clasificación de Ann Arbor y también establece 4 estadios:

**Estadio I:** tumor confinado al tubo gastrointestinal, único o múltiple, lesiones no contiguas.

<b>Estado IE</b>	Tumor confinado al estómago Lesión única o múltiple pero no contigua <b>I1:</b> Infiltración limitada a la mucosa o submucosa <b>I2;</b> Infiltración a la muscular propia, subserosa o serosa.
<b>Estado IIE</b>	Tumor confinado a la pared gástrica con compromiso ganglionar <b>II1 Local:</b> Ganglios perigástricos <b>II2 Distal:</b> Ganglios paraaórticos, mesentéricos, pélvicos e inguinales.
<b>Estado III</b>	Compromiso de serosa y extensión a órganos vecinos como colon o páncreas.
<b>Estado IIII</b>	Compromiso de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma.
<b>Estado IV</b>	Compromiso sistémico como hígado o médula ósea

Cuadro 1. Linfoma gástrico primario: clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff

**Estadio II:** compromiso ganglionar: II1 locales (paragástricos); II2 distantes (mesentéricos, retroperitoneales, etc.)

**Estadio III:** Invasión de serosa con compromiso de tejidos y/o órganos adyacentes.

**Estadio IV:** Diseminación extranodal y o nodal supradiafragmática.

### 3) ESTADIFICACIÓN TNM

En 1994 Shimodaira y colab.<sup>58</sup> propusieron la estadificación de los linfomas primarios según el sistema TNM.

**Índice pronóstico.** Un índice internacional pronóstico es utilizado para valorar el riesgo en linfomas no Hodgkin de alto grado (Cuadro Nro. 3). Tiene en cuenta la edad, el estado del paciente, estadio, compromiso extranodal y los valores de lactodehidrogenasa láctica (LDH).

## LINFOMAS GÁSTRICOS

Estadio	Características
T	T1 Tumor invade la lámina propia o submucosa T2 Tumor invade la muscularis propia T3 Tumor invade la subserosa T4 Tumor invade la serosa sin invadir estructuras vecinas T5 Tumor invade estructuras vecinas
N	N0 Ganglios sanos N1 Ganglios comprometidos dentro de los 3 cm. del tumor primario N2 Ganglios comprometidos más de 3 cm. del primario (art. hepática, gástrica izquierda, esplénica, celiaca) N3 ganglios positivos del grupo N3 N4 hepatoduodenales, paraorticos, ganglios mas allá del grupo 3
M	M0 No hay metástasis M1 Metástasis a distancia positiva

Los linfomas del estómago más frecuentes son el linfoma difuso de células grandes de tipo B de alto grado y el linfoma de tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) de bajo grado

Existen diferencias en la literatura con respecto a la frecuencia de estos dos formas de linfomas, en algunas publicaciones a favor del bajo grado<sup>52-20-40</sup> y otras que consideran predominante el de alto grado<sup>13</sup>. Los linfomas gástricos de bajo grado son de tipo MALT y los de alto grado generalmente son linfomas difusos de células grandes B (LDCG-B), cuando se originan de un linfoma de tipo MALT deben ser denominados como LDCG-B con componente MALT pero si no se observa este componente el linfoma de alto grado puede ser considerado como de novo<sup>28-29</sup>.

La ubicación más frecuente es la parte media y distal del estómago, siguiendo por las formas difusas y los ubicados en forma proximal<sup>60-20</sup>.

### ETIOLOGÍA Y PATOGENIA. INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI (HP)

El linfoma más característico y frecuente en el estómago es el de tipo MALT (Tumor Linfoide Asociado a la Mucosa). Se originan en la zona marginal del folículo linfoide conociéndose también con el nombre de linfoma primario de células B gástrico de bajo grado (Harris 99). Representan el 40% de los linfomas, se presentan en ambos sexos y alrededor de los 60 años.

El MALT puede encontrarse en otros lugares donde hay tejido linfoide asociado a la mucosa como el intestino delgado, colon o bronquios, pero en el estómago es necesario un estímulo previo que genere el tejido linfoide, generalmente por una infección crónica producida por el HP<sup>76-21</sup> y con una proliferación de linfocitos B mediada por linfocitos T estimulados por el HP<sup>27</sup>.

La infección por HP da lugar a una gastritis crónica con infiltración linfocitaria y solo 1 entre 30000 a 80000 infectados desarrollan un linfoma<sup>73-9-70-42</sup>. La formación de folículos linfoides con proliferación de linfocitos T estimulan a los linfocitos B, que se transforman en células autoreactivas y posteriormente por mutaciones genéticas como el c-myc o trisomía 3 desarrollan un linfoma de células B de bajo grado, generalmente **HP Dependiente**. La aparición de otras alteraciones genéticas como la traslocación t<sup>11-18</sup> que se observa en el 33 a 50% de los casos<sup>5</sup> se correlaciona con una mayor agresividad del tumor y resistencia al tratamiento antibiótico<sup>36</sup> y son **HP Independientes**

En piezas quirúrgicas de linfomas la presencia del HP se encuentra en alrededor del 60%<sup>52-20</sup>.

Estadio	T	N	M	Supervivencia a los 5 años (Stephens)
I	T1	N0 N1	M0	100
II	T2	N2	M0	88.9
	T2 T3	N0 N1 N2	M0	
III	T4 T5	cualq. N	M0	52.1
	cualq. T	N3N4	M0	
IV	cualq T	cualq N	M1	25

Cuadro 2. Estadios TNM del linfoma gástrico

	Puntos	
	0	1
Edad	< ó = 60	> 60
Estado (performance)	0 ó 1	2,3,4
Estadio	I ó II	III ó IV
Compromiso extranodal	< 2sitios	> ó = 2 sitios
LDH	Normal	Alto

	Riesgo
Bajo	0 ó 1
Bajo intermedio	2
Alto intermedio	3
Alto	4

Cuadro 3. Índice internacional pronóstico para linfomas<sup>22</sup>

Se encuentra en mayor proporción en linfomas de bajo grado que en los de alto grado. Bouzourene y colab.<sup>15</sup> relacionó la prevalencia con el grado de malignidad del linfoma, en los de bajo grado fue del 63% y en los de alto grado de malignidad el 38% (P=0,02).

Esta disminución podría vincularse a las modificaciones de la mucosa en tumores de alto grado creando un microambiente no favorable para el desarrollo de estos gérmenes.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

### LINFOMA MALT

Es un linfoma de bajo grado que tiene macroscópicamente lesiones extendidas, en forma de infiltración generalmente superficial con ulceraciones o nodularidad. La mayor parte se ubican en antro gástrico, seguido por el cuerpo, y en menor frecuencia en la zona cardial o en todo el estómago<sup>52</sup>.

Sus características histológicas son la proliferación de células B pequeñas, con atipias citológicas y lesiones linfoepiteliales. Las células predominantes son de pequeño tamaño y mediano, de aspecto linfoplasmocitoide a monocitoide, con amplio citoplasma y núcleo irregular. Las lesiones linfoepiteliales están constituidas por estructuras epiteliales como glándulas y criptas invadidas por la proliferación de células B y células de mayor tamaño pueden observarse aisladamente. Otra característica es la presencia de células plasmáticas con cuerpos de Dutcher que consisten en invaginaciones del citoplasma con contenido de inmunoglobulinas. La presencia de centros germinales, inflamación aguda y atipia reactiva epitelial no excluye el diagnóstico de linfoma de bajo grado (Isaacson<sup>28-29-30</sup>).

Los linfomas difusos de células B grandes macroscópicamente son tumores de mayor tamaño, presentan ulceración, pliegues engrosados y formaciones polipoideas, por su mayor agresividad invaden los ganglios linfáticos.

El linfoma MALT de bajo grado tiene las características inmunofenotípicas de las células B (CD19, CD20, CD79a), pero CD5, CD10, CD23 y ciclina D1 son característicamente negativas<sup>1</sup>.

Los linfomas difusos de células grandes B tienen el inmunofenotipo característicos de las células B (CD19, CD20, CD22, CD79a) y CD45. El CD10 puede ser positivo pero en el MALT de bajo grado es negativo.

Es excepcional el compromiso gástrico por linfoma del manto y linfomas de células T madura periférica, linfomas que se presentan en estadio avanzado con baja tasa de remisión completa y recaída inexorable, resis-

tente a diferentes esquemas de quimioterapia de segunda línea.

## ASPECTOS CLÍNICOS

### SÍNTOMAS

Los síntomas del linfoma gástrico se confunden con la del carcinoma gástrico. La falta de distensión del estómago da lugar a trastornos dispépticos, plenitud posprandial y saciedad precoz. La progresión de la enfermedad lleva al dolor epigástrico, pérdida de peso y de síntomas originados por el compromiso orificial del cardias o del píloro. La hemorragia, no siempre grave, se asocia con mayor frecuencia con los linfomas de alto grado. La perforación gástrica (4 a 10%) pueden presentarse espontáneamente de urgencia o como complicación del tratamiento radio o quimioterápico y ser motivo de internación<sup>63-20</sup>.

### RADIOLOGÍA

La radiología puede mostrar alteraciones localizadas o extendidas, lesiones mamelonadas o ulceradas y más frecuentemente pliegues engrosados, pero no hay imágenes patognomónicas<sup>59-49</sup>.

En los linfomas de bajo grado predominan las ulceraciones y la nodularidad, con una infiltración superficial y engrosamiento de la pared menor de 1 cm., en los de alto grado predominan las lesiones polipoideas e infiltrativas, con un engrosamiento de la pared mayor de 2cm.

### ENDOSCOPIA

La endoscopia puede mostrar erosiones, úlceras, pliegues engrosados, nódulos, pólipos e infiltración submucosa, siendo necesaria la toma de biopsias múltiples y profundas para llegar al diagnóstico. El diagnóstico es más difícil en el MALT de bajo grado en donde las lesiones se confunden con infiltrados inflamatorios y en los linfomas difusos de células B grandes el aspecto es francamente neoplásico<sup>62</sup>. Los resultados de la biopsia dependen de varios factores: como el tamaño y profundidad de la toma, ya que es una lesión que compromete sobre todo la submucosa. En el caso de linfomas de tipo MALT deben tomarse biopsias en techo, cuerpo y antro, para realizar un mapeo que permita identificar el compromiso de distintas regiones del estómago.

## ECOENDOSCOPIA

La ecoendoscopia es un método importante en la estadificación local de los linfomas gástricos, permitiendo valorar el grado de penetración de la pared y presencia de adenopatías regionales. Este método permite seleccionar los pacientes que tienen solo afectada la pared gástrica y que conjuntamente con la biopsia permite establecer el grado de compromiso según Wotherspoon<sup>45</sup> y poder así elegir el tipo de tratamiento<sup>12-76</sup>. La ecoendoscopia también es útil y necesaria para poder evaluar los resultados de la terapéutica médica<sup>48</sup>.

## TOMOGRAFÍA COMPUTADA

La tomografía computada sirve para estadificar el linfoma y para evaluar la progresión o el grado de remisión de la enfermedad, pero las lesiones mucosas frecuentemente no son detectadas<sup>49</sup>.

## PET

La tomografía de emisión de positrones, es actualmente un método de gran utilidad para el diagnóstico de la extensión, respuesta al tratamiento y remisión, principalmente en los linfomas de alto grado aunque todavía no se ha demostrado su utilidad en el linfoma MALT.

## LABORATORIO

Completar los estudios con hemograma, evaluando la función hepática y la función renal, niveles de calcio, ácido úrico y LDH. Todas estas pruebas proporcionan información sobre el performance status y la agresividad del linfoma. La determinación de LDH es generalmente normal en los linfomas primarios pasibles de tratamiento quirúrgico pero se encuentra elevada en formas avanzadas y es de valor pronóstico.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de linfoma se basa en el estudio de la biopsia endoscópica (50 a 80%). La mayor frecuencia en el diagnóstico se debe: a un mejor conocimiento de la patología, a la toma de biopsias convenientes, a un buen estudio histopatológico e inmunofenotípico y a la reiteración de los estudios cuando resultan negativos o dudosos<sup>20</sup>. La observación del material puede ser confundido con un carcinoma indiferenciado o tumores neuroendocrinos, con el uso de técnicas de inmunohistoquímica hoy imprescindibles se puede precisar el diagnóstico.

Cuando los hallazgos por endoscopia y la clínica indi-



Fig. 1. Lesión plana ulcerada con engrosamiento y alteración de los pliegues.

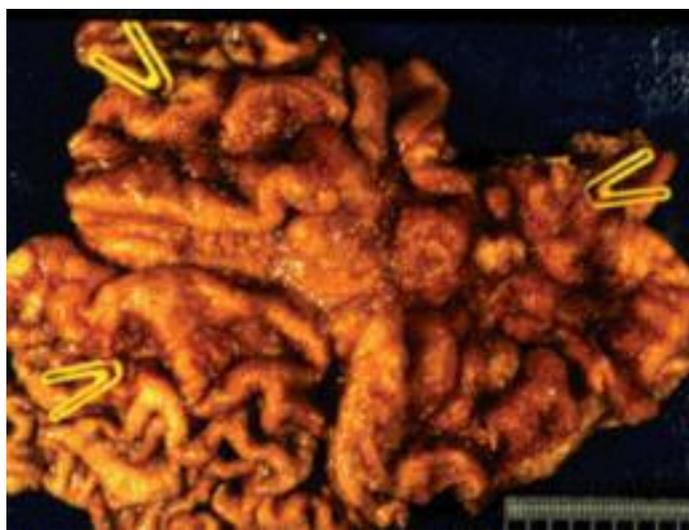


Fig. 2. Gran engrosamiento de los pliegues con pequeñas ulceraciones.



Fig. 3. Forma polipoidea con engrosamiento de pliegues

can la presencia de una proliferación tumoral y no se puede confirmar el diagnóstico de linfoma, es necesario obtener material por cirugía o laparoscopia para su estudio histopatológico. En algunos casos la hemorragia o la



Fig. 4. Gran ulceración, por debajo en el corte se ve el engrosamiento de la pared gástrica.

perforación gástrica llevan a una operación de urgencia

Debe investigarse siempre la presencia del HP en el material obtenido por biopsia o en la pieza de resección. Puede recurrirse a métodos incruentos como el test del aire espirado cuando resultaran negativas las biopsias .

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO

En el algoritmo (Cuadro Nro. 4) puede observarse los recursos terapéuticos solos o combinados que pueden emplearse en el linfoma no Hodgkin de estómago: erradicación del HP, radioterapia, cirugía y quimioterapia. La clasificación de Ann Arbor modificada por Musshof es empleada en la mayor parte de los trabajos quirúrgicos. La clasificación de Lugano es posterior, utilizada sobre todo en trabajos clínicos, guarda relación con la precedente, siendo en ambas los estadios I y II1 comparables. El estadio II2 de la clasificación de Lugano comprende el compromiso de ganglios alejados

La erradicación del HP es conveniente en todos los casos de MALT pero solo en el Estadio I se puede lograr en un porcentaje importante la involución del tumor. La radioterapia y la cirugía tienen su indicación en la enfermedad localizada mientras la quimioterapia tiene su indicación en la enfermedad sistémica y también local. Hasta el momento no hay ningún tratamiento curativo y la elección debe realizarse con criterio clínico para obtener el mejor beneficio posible teniendo en cuenta la edad y calidad de vida del paciente y el medio en que se actúa.

### ERRADICACIÓN DEL HELICOBACTER



Cuadro 4. Linfoma gástrico - Algoritmo de tratamiento siguiendo la Clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff

## PYLORI

Hoy se acepta que la erradicación del *helicobacter pylori* es el primer paso en el tratamiento de los linfomas gástricos de tipo MALT. En los linfomas en Estadio I sin propagación (compromiso de la submucosa y ausencia de adenopatías) puede lograrse un 70-90% de involución del linfoma<sup>70-37-29-9-35-45</sup>. Montalban<sup>41</sup> obtiene un 90 % de remisión histológica pero no así en los estudios moleculares donde en la mayoría de los casos persistía la monoclonalidad en un seguimiento promedio de 66 meses

El diagnóstico de la infección debe realizarse con la biopsia gástrica, test del aire espirado o serología. Se debe descartar la propagación a distancia: examen de las vías aéreas superiores, tomografía de abdomen y pelvis, radiografía de tórax, biopsia de médula ósea y determinación de LDH sérica. La ecografía endoscópica servirá para evaluar la profundidad de la lesión

El tratamiento del HP se trata en el capítulo II-206. El paciente debe ser controlado 6-8 semanas después por endoscopia con biopsias múltiples. Se debe comprobar la erradicación del HP y si hubo regresión. En la persistencia de la infección se debe utilizar un nuevo esquema antibiótico. La regresión puede ser total o parcial con controles cada 6 meses, si no hubo regresión y persisten los síntomas será necesario el uso de la radioterapia, quimioterapia o la infusión de anticuerpos monoclonales<sup>71</sup>.

La falta de repuesta a la erradicación se correlaciona con la producción de mutaciones irreversibles, como la traslocación  $t^{11-18}$  estudio que no puede ser valorado en la práctica corriente. En pacientes con estadio II con HP negativo se recomienda efectuar tratamiento antibiótico ya que hay un porcentaje que responden al tratamiento, posiblemente mal catalogado como negativos<sup>51</sup>. La falta de remisión se relaciona a una mala evaluación del estadio o por transformación a un linfoma de células grandes y es necesario efectuar un tratamiento más agresivo.

No hay una conducta uniforme para los que no responden al tratamiento del HP. El tratamiento radioterápico es una opción por los buenos resultados obtenidos (92,9% Akatmasu<sup>2</sup> aunque los controles deben continuar por las recurrencias (21% 3/16).

## RADIOTERAPIA

La radioterapia ha sido empleada con éxito en formas localizadas (estadios I o II 1) del linfoma tipo MALT sin evidencia de HP o persistencia del linfoma después de tratamiento antibiótico, con una repuesta del 90 a 95%, en un seguimiento promedio de 27 meses (11 a 69

meses) Schechter y col.<sup>57</sup>. Taal<sup>63</sup> estudia en forma comparativa el tratamiento radioterápico solo (n= 46) y cirugía seguida de radioterapia (n=28) obteniendo una supervivencia de 71 y 82% respectivamente siendo la diferencia no significativa<sup>63</sup>. En el primer grupo hubo una perforación y una hemorragia fatal. Se concluye que la radioterapia sola en el estadio I es segura, efectiva y bien tolerada. Sugimoto y colab.<sup>61</sup> tienen buenos resultados en linfomas refractarios al tratamiento del HP con radioterapia con una media de seguimiento de 42 meses<sup>24-72</sup>.

## QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia en linfoma MALT se utiliza en casos que no responden a la erradicación del HP, a la radioterapia o al estadio avanzado. Ha sido publicado el uso de monodrogas (clorambucil, fludara, cladribine, etc) y quimioterapia combinada como el CHOP en bajo grado y el CHOP en alto grado.

El tratamiento CHOP (ciclofosfamida, adriamicina vincristina y metilprednisona) es uno de los más usado en linfomas de alto grado y por su eficacia sirve de referencia comparativa con otras modalidades de tratamiento. (Rozman<sup>98</sup>) El esquema CHOP es usado solo o asociado a los anticuerpos monoclonales anti-CD20 o combinado con radioterapia<sup>8</sup>. Ishikura y colab.<sup>31</sup> en estadios I y II han empleado tres sesiones de CHOP seguida de radioterapia 40.5 Gy con completa remisión en 48 de 52 pacientes (92%) con supervivencia a los 2 años global y libre de enfermedad del 94 y 88% respectivamente y solo dos pacientes fueron gastrectomizados por persistencia o recurrencia. Binn y colab.<sup>10</sup> en un estudio comparativo de dos grupos no aleatorios con estadios I y II no encuentran diferencias en la supervivencia con la cirugía más quimioterapia versus quimioterapia sola.

La quimioterapia ha sido ampliamente utilizada asociada a la cirugía o como único tratamiento<sup>38-6</sup>.

Tanaka y colab.<sup>66</sup> no encontró lesión residual en 5 casos (remisión completa). Aviles<sup>6</sup> compara 28 casos (estadios IE, IIE) tratados con quimioterapia con 24 pacientes sometidos a cirugía seguida de quimioterapia sin diferencia en la supervivencia entre los 2 grupos y concluyen que la cirugía no es necesaria.

Stephens<sup>60</sup> considera que cuando la enfermedad no es avanzada el uso de una sola terapia como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia han mostrado ser potencialmente curativa en series retrospectivas. No hay consenso en grados intermedios IIE o estadio I de alto grado, en estos casos el tratamiento combinado es más aconsejable como la cirugía mas quimioterapia y/o radioterapia.

La quimioterapia es útil en el tratamiento de la enferme-

dad local y diseminada contribuyendo a mejorar los resultados, por lo que es el complemento necesario de la radioterapia y cirugía, que tratan solo la enfermedad local<sup>4</sup>.

## CIRUGÍA

La cirugía es uno de los recursos terapéuticos en el linfoma gástrico. La experiencia de muchos años ha mostrado muy buenos resultados en los estadios I y II cuando la resección fue hecha con criterio curativo llegando al 95% a los cinco años<sup>75-60-20-19-68-14-18-34-39-52</sup>. En los linfomas avanzados la cirugía requiere el complemento de la radioterapia y principalmente de la quimioterapia en la enfermedad diseminada<sup>69-20</sup>.

El tratamiento quirúrgico inicial de los linfomas diagnosticados y no complicados es actualmente controvertido. No se discute la erradicación del HP en los linfomas MALT con solo compromiso de la pared gástrica. Los que no responden pueden ir a la quimioterapia, radioterapia o combinación de ambas. La opción del tratamiento quirúrgico seguida de radioterapia y o quimioterapia (Ver organigrama) tiene sus defensores<sup>36-20</sup>.

En el momento actual la indicación de una laparotomía se relaciona con:

1) La complicación aguda como la perforación, obstrucción pilórica y a veces la hemorragia requieren tratamiento quirúrgico<sup>69-20-52</sup>.

2) La imposibilidad de llegar a un diagnóstico preoperatorio y estadificación.

3) Las formas localizadas con falla en la erradicación del HP.

Las resecciones, cuando posibles, deben efectuarse con criterio oncológico llegando hasta los ganglios del grupo N1 y N2. La extensión de la resección gástrica debe adecuarse a cada caso, no habiendo diferencia en la supervivencia entre pacientes con gastrectomía subtotal y total<sup>14</sup>. Las resecciones paliativas también resultan útiles al reducir masa tumoral, resolver una hemorragia o perforación y necesitarán luego tratar la enfermedad residual con la quimioterapia<sup>39-18</sup>.

La esplenectomía sistemática no tiene indicación y

debe realizarse siempre biopsia hepática en ambos lóbulos. El compromiso hepático es considerado signo de mal pronóstico en general pero pueden responder favorablemente a la quimioterapia<sup>20</sup>. La biopsia de médula ósea obtenida en cresta ilíaca fue negativa en todos los linfomas primarios observados por el autor. Es útil la aguja de Jamshidi<sup>32</sup> para realizar la biopsia y confirmar la presencia de enfermedad avanzada.

Cuando la resección no fue posible, es importante la obtención intraoperatoria de material para estudio histológico del tumor y de los ganglios. Es conveniente antes de cerrar el abdomen que el patólogo informe si el material es representativo y suficiente.

## MORTALIDAD OPERATORIA Y EVOLUCION

La mortalidad postoperatoria esta alrededor del 3% (2-6) en centros dedicados a la cirugía gástrica<sup>60-20-52-65</sup>.

La supervivencia de los pacientes operados con criterio curativo por Galindo y colab.<sup>20</sup> fue de 93,7% a los 5 años, estadística semejante de otros autores (Stephens Kodera). La supervivencia global en estadio I esta entre 80 y 95%<sup>34-60-75</sup> en estadio II 55% y en estadio III el 25%<sup>60</sup>. Cuando la cirugía es hecha con criterio paliativo la supervivencia fue de 37,1% a los 5 años.

La supervivencia de los casos operados<sup>20</sup> con ganglios negativos fue 92,3% a los 5 años y con ganglios positivos del 41,3%, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,01$ ), la supervivencia a 5 años si esta comprometida la mucosa es del 90%, si invade la submucosa del 80% y si esta la serosa infiltrada el 25%. El autor obtuvo en los que tenían la serosa no comprometida 83,9% de supervivencia a los 5 años y cuando la serosa estaba afectada del 45,7%, diferencia significativa ( $P < 0,05$ ).

La supervivencia de los linfomas B global a los 5 años fue 65,4% (tratados con cirugía y quimioterapia siguiendo el organigrama). La diferencia entre los de alto grado y bajo grado no resulto significativa.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. AIELLO A, GIARDINI R, TONDINI C y colab.: PCR-based clonality analysis: A reliable method for the diagnosis and follow-up monitoring of conservatively treated gastric B-cell MALT lymphomas? *Histopathology* 1999; 34: 326-30.
2. AKAMATSU T, MOCHIZUKI T, OKIYAMA Y Y COLAB.: Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2006; 11:86-95.
3. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER . Manual for staging cancer, ed 4 Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992., p. 258
4. ATALAY C, KANLIOZ M, DEMIR S, PAK I, ALTINOK M: Primary gastrointestinal tract lymphomas. *Acta Chir Belg*. 2003; 103:616-20.
5. AUER IA, GACOYNE RD, CONNORS SM y colab. t(11; 18q21; q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8. 979-85.
6. AVILES A, DIZA-MAQUEO J C, DEL LA TORRE A y colab. Is surgery necessary in the treatment of primary gastric non-Hodgkins lymphoma? *Leuk Lymphoma* 1991; 5: 365-369.
7. BAYERDORFFER E, NEUBAUER A, RUDOLPH B, THIEDE C, LEHN N, EIDT S, STOITE M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594.
8. BERTHOLD D, GHIELMINI M: Treatment of malignant lymphoma. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 472-80.
9. BERTONI F, ZUCCA E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6415-20.
10. BINN M, RUSKENE FOURMESGTRAUX A, LEPAGE E y colab.: Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1751-7.
11. BLACKLEDGE G, BUSH H, DOGE OG, CROWTHER D. A study of gastro-intestinal lymphoma. *Clin Oncol* 1979; 5: 209-219.
12. BOLONDI L, CASANOVA P, CALETT G C, GRIGIONI W, ZANIM L BARBARA L P Primary gastric lymphoma versus gastric carcinoma endoscopic vs evaluation. *Radiology* 1987; 165: 821-826.
13. BOUZOURENE H, HAEFLIGER T, DELACRETAZ F, SARAGA E The role of *Helicobacter pylori* in primary gastric MALT lymphoma. *Histopathology* 1999; 34: 118-23.
14. COLUCCI G, NAGLIERI E, MAIELLO E, MARZULLO F, CARUSO M L, LEO S, PELLECCIA A, CRAMAROSSA A, TIMURIAN A, PRETE F Role of prognostic factors in the therapeutic strategy of primary gastric non Hodgkin's lymphomas *Clin Ter* 1998; 149: 25-30.
15. D'AMORE F, CHRISTENSEN B E, BRINCKER H y colab. Clinico-pathological features and prognostic factors in extra-nodal non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J. Cancer* 1991; 27: 1201-8.
16. DAWSON I M P, CORNER J S, MORSON B C Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. *Br J Surg* 1961; 89: 49-80.
17. DOGLIONI C, WORTHERSOPOON A C, MOSCHINI A y colab. High incidence of primary gastric lymphoma in north-eastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-385.
18. FLEMING I D, TURK P S, MURPHY S B, CRIST W M, SANTANA V M , RAO B N Surgical implications of primary gastrointestinal lymphoma of childhood . *Arch Surg*. 1990; 21: 252-6.
19. FUSCHBACH W, DRAGOSICS B, KOLVE-GOEBELER ME y colab.: Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-202.
20. GALINDO F, FERNANDEZ MARTY P, KOGAN A, DIAZ S, BARUGEL M E, DOSSANTOS R. Linfomas de intestino delgado y cirugía. *Rev. Argent. Cirug*. 1996; 70:157-67.
21. GENTA RM, HAMNER HW, GRAHAM DY: Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-83.
22. GIL DELGADO MA, KHAYAT D, JOHNSON SAN: Lymphomas. En *International Union Against Cancer: Manual of clinical oncology*. 7ma. Ed. 1999. Pág.641-659.
23. GOBBI PG, DIONIGI P, BARBIERI F: The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. A report of 76 cases and review of the literature. *Cancer* 1990; 65: 2528-36.
24. HARRIS N L, JAFFE E S, E S, SEIN H, BANKS P M y colab. A revised European-American Clasification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
25. HARRIS N y colab. The pathology of lymphomas. En *The Surgeon and malignant lymphoma. Surgical oncology of North America*. 1993; 2: 167-206.
26. HOSHIDA Y, KUSAKABE H, FURUKAWA H, KASUGAI T, MIWA H, ISHIGURO S, AOZASA K: Reassessment of gastric lymphoma in light of the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 53 patients. *Cancer*. 1997; 80(6):1151-9.
27. HUSSELL T, ISAACSON P G, CRABREE J E, SPENCER J. The response of cells from low grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993 ; 342 : 571-574.
28. ISAACSON P G Recent developments in our understanding of gastric lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 suppl 1pp. S1-7.
29. ISAACSON P G *Gastrointestinal Lymphoma*. *Pathol*. 1994; 25: 1020-1029.
30. ISAACSON P G *Gastrointestinal lymphomas of T and B-cell*

- types. *Mod Pathol* 1999; 12:151-8.
31. ISHIKURA S, TOBINAI K, OHTSU A, NAKAMURA S, YOSHINO T y colab.: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci* 2005; 96:349-52.
  32. JAMSHIDI K J, SEAIM W R Bone marrow biopsy with unaltered architecture -a new biopsy device. *J. Lab. Clin Med.* 1971; 77: 335-42.
  33. KOCH P, DEL VALLE F, BERDEL W y colab.: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma-results of the prospective german multicenter study GIT NHL 01/92. *J Clin Onc* 2001; 19: 3874-3883.
  34. KODERA Y, YAMAMURA Y, NAKAMURA S, SHIMIZU Y, TORII A, HIRAI T, YASUI K, MORIMOTO T, KATO T, KITO T The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Ann Surg* 1998; 227: 45-50.
  35. LEE SK, LEE YC, CHUNG JB, CHON CY y colab.: Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol.* 2004; 10:(2):223-6.
  36. LIU HT, HSU C, CHEN CL, CHIANG IP, CHEN LT, CHEN YC, CHENG AL Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol.* 2000; 64:175-9.
  37. MALFERTHEINER P, MÉGRAUD F, O'MORAIN C y colab. Current European concepts in the management of Helicobacter Pylori infection - the Maastricht Consensus Report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9: 9-12.
  38. MAOR M H, VELASQUEZ W S, FULLER L M, SILVERMINTZ K B. Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkins lymphoma. *J. Clin Oncol* 1990; 8: 266-271.
  39. MATHEY P, KORBI S, DESPLAND M, KAPANCI Y, ROGNER A Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du tube digestive: role de la chirurgie. *Schweiz-Med-Wochenschr* 1991; 115: 218-221.
  40. MONTALBAN C, MANZANAL A, BOIXEDA D, REDONDO C, ALVAREZ I, FRUTOS B, CALLEJA J L, SANCHEZ GODOY P, BELLAS C. Tratamiento del linfoma gástrico MALT de bajo grado con erradicación del helicobacter pylori. *Med Clin (Bare)* 1998; 110: 41-4.
  41. MONTALBAN C, SANTON A, REDONDO C, GARCIA-COSIO M, BOIXEDA D y colab.: Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low-grade gastric MALT lymphoma treated with H. pylori eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10-year updated follow-up of a prospective study. *Ann Oncol.* 2005; 16:1539-44. .
  42. MORGNER A, BAYERDÖRFFER E, NEUBAUER A y colab.: Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin of North Am* 2000; 29: 593-607.
  43. MUSSHOF K: Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Strahlentherapie.* 1977; 153:218-21.
  44. NAKAMURA S, AOYAGI K, FURUSE M, SUEKANE H, MATSUMOTO T, YAO T, SAKAI Y, FUCHIGAMI T, YAMAMOTO I, TSUNEYOSHI M, FUJISHIMA M B-Cell monoclonality precedes the development of gastric malt lymphoma in helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998; 152: 1271-9.
  45. NEUBAUER A, THIEDE C, MORGNER A, ALPEN B, RITTER M, NEUBAUER B, WÜNDISCH T, EHNINGER G, STOLTE M, BAYERDÖRFLER E. Mejoría de la infección por Helicobacter pylori y duración de la remisión del linfoma de grado menor de tenido linfoide asociado a la mucosa gástrica. *J.Nat. Cancer Inst.* 1997; 80: 1359-1355.
  46. NOBRE-LEITAO C, LAGE P, CRAVO M, CABECADAS J, CHAVES P, ALBERTO-SANTOS A, CORREIA J, SOARES J, COSTA-MIRTA F Treatment of gastric MALT lymphoma by helicobacter pylori eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 732-6.
  47. PARSONNET J, FRIEDMAN GD, ORENTREICH N y colab. Risk for gastric cancer in people with cag A positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut.* 1997; 40: 297-301.
  48. PAVLICK AC, GERDES H, PORTLOCK CS Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1761-1766
  49. PENG S S, TSANG Y M, LIN J T, WANG H H, CHIANG I P, HSU J C. Radiographic and computed tomographic findings of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Formos Med Assoc* 1998; 97:161-5.
  50. PEZNER R D, MOLINA A. Non Hodgkin's lymphoma.in *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach* ed. Pazdur RD, Coia LR, Hoskins W J, Wagman L D, PRR Hintington NY, 1996; 226-286.
  51. RADERER M, STREUBEL B, WOHRER S, HAFNER M, CHOTT A: Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut.* 2006; 55:616-8.
  52. RODRIGUEZ-SANJUAN J C, ALVAREZ-CANAS C, CASADO F, GARCIA-CASTRILLO L, CASANOVA D, VAL-BERNAL F, NARANJO A. Results and prognostic factors in stage I (E) - II(E) primary gastric lymphoma after gastrectomy. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 296-303.
  53. RODRIGUEZ-SANJUÁN JC, GARCIA RA, TRUGEDA S y colab.: Existen indicaciones actuales para la cirugía en el linfoma gástrico? *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:180-8
  54. ROHATINER A Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 397-400.
  55. ROSEN CB, VAN HEERDEN JA, MARTIN JK y colab.: Is

- an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma warranted? *Ann Surg* 1987; 205: 634-40.
56. ROZMAN C Linfomas no hodgkinianos: aspectos actuales. *Pren. Méd. Argent.* 1998; 85: 111-112
  57. SCHECHTER N R, PORTLOCK C S, YAHALOM J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916-21.
  58. SHIMODAIRA M, TSUKAMOTO Y, NIWA Y y colab. A proposed staging system for primary gastric lymphoma. *Cancer* 1994; 73: 2709-2715.
  59. SOLIDORO A, PAYET C, SANCHEZ-LIHON J, MONTALBETTI J A Gastric lymphomas: chemotherapy as a primary treatment. *Semin. Surg. Oncol.* 1990; 6: 218-225.
  60. STEPHENS J, SMITH J. Treatment of primary gastric lymphoma and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 187:312-320.
  61. SUGIMOTO M, KAJIMURA M, SHIRAI N, FURUTA T, KANAOKA S y colab.: Outcome of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to Helicobacter pylori eradication therapy. *Intern Med* 2006; 45: 405-9.
  62. TAAL BG, BOOT H, VAN HEERDE P, DE JONG D, HART AA, BURGERS JM: Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996; 39: 556-61.
  63. TAAL BG, BURGERS JM, VAN HEERDE P, HART AA, SOMERS R: The clinical spectrum and treatment of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Ann Oncol.* 1993; 4:802-3.
  64. TABAN S, TUDOSE N Histologic criteria for the diagnosis of gastric low-grade malt lymphoma *Rom J Morphol Embryol* 1997 43: 193-203.
  65. TAKAHASHI I, MAEHARA Y, KOGA T, SUMIYOSHI Y y colab.: Role of surgery in the patients with stage I and II primary gastric lymphoma. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50(51):877-82.
  66. TANAKA Y, TAKAO T, WATANABE H y colab. Early stage gastric lymphoma: is operation essential? *W J Surg.* 1994; 18: 896-899.
  67. U.I.C.C. Atlas TNM, 3ra Edición, 2da revisión. Springer-Verlag Ibérica, 1992, Pág. 324-36.
  68. VAILLANT JC, RUSKONÉ-FIYRNESTRAYX AM AEGERTER O y colab.: Management and long-term results of surgery for localized gastric lymphomas. *Am J Surg* 2000; 179: 216-22.
  69. WAISBERG J, ANDRÉ E A, FARES FRANCO M I, ZAKI J y colab.: Curative resection plus adjuvant chemotherapy for early stage primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective study with emphasis on prognostic factors and treatment outcome. *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 30-6.
  70. WOTHERSPOON AC, DOGCLIONI C, DISS C y colab.. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993 ; 342 : 575-577.
  71. YAMASHITA H, WATANABE H, AJIOTA Y y colab.: When can complete regression of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue be predicted after Helicobacter pylori eradication? *Histopathology* 2000; 37: 131-40.
  72. YOON SS, COIT DG, PORTLOCK CS, KARPEH MS: The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. : *Ann Surg.* 2004 4 0(1):28-37.
  73. ZAKI M, SCHUBERT ML: Helicobacter pylori and gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1995; 108: 610-12.
  74. ZHANG Y, CHEUNG A N, CHAU A C, SHEN D H, XU W S, CHUNG L P, HO F C Detection of trisomy 3 in primary gastric B-cell lymphoma by using chromosome in situ hybridization on paraffin sections. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 347-53.
  75. ZINZANI P L, AMBROSETI A, SABBIONI R y colab. Primary gastric lymphoma: A clinical and therapeutic evaluation of 82 patients. *Leuk lymphoma* 1995; 19: 461-466.
  76. ZUCCA E, ROGERO E, BERTONI F, CAVALLI F: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part I: gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 727-737.